

达格列净对新诊断超重及肥胖2型糖尿病患者糖脂代谢及尿微量白蛋白的影响

王亚迪¹, 申黎艳², 李 阳¹, 李 鹏², 孟冬梅^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院内分泌与代谢性疾病科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年3月8日; 录用日期: 2022年3月31日; 发布日期: 2022年4月12日

摘 要

目的: 深入研究采用达格列净联合二甲双胍的办法对新诊断超重及肥胖2型糖尿病患者进行治疗的临床实践效果。方法: 将60例血糖控制不达标的2型糖尿病病人随机分为观察组(n = 30)与对照组(n = 30), 观察组在内分泌营养指导基础上采用达格列净联合二甲双胍治疗的办法进行针对性治疗, 对照组在内分泌营养指导基础上采用单药二甲双胍治疗, 观察期为3个月。比较两组治疗前后体质量、尿微量白蛋白、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(postprandial blood glucose, PBG)、胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(Insulin β cell function index, HOMA- β)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等指标变化。结果: 观察组治疗后体质量、尿微量白蛋白、SBP、DBP水平较治疗前显著降低(t = 9.716, 9.134, 3.027, 2.29, P < 0.05), 对照组体质量水平较治疗前显著降低(t = 6.022, P < 0.001), 两组治疗前后体质量下降幅度差异有统计学意义(t = 3.708, P < 0.001)。观察组治疗后HbA1c、FBG、2hPBG水平较治疗前显著降低(t = 8.313, 9.813, 5.413, P < 0.001), 对照组治疗后HbA1c、FBG、2hPBG水平较治疗前显著降低(t = 4.072, 4.406, 3.625, P < 0.001), 两组治疗前后HbA1c、2hPBG下降幅度差异有统计学意义(t = 2.263, 2.674, P < 0.05)。观察组治疗后HOMA-IR、HOMA- β 水平较治疗前显著改善(t = 3.889, -4.373, P < 0.001), 对照组治疗后HOMA-IR水平较治疗前显著改善(t = 3.889, P < 0.001), 两组治疗前后HOMA- β 下降幅度差异有统计学意义(t = -4.282, P < 0.001)。观察组治疗后TG、TC、LDL水平较前显著降低(t = 8.895, 7.812, 2.193, P < 0.05), HDL水平较治疗前显著上升(t = -2.044, P = 0.05); 对照组治疗后TG、TC水平较治疗前显著降低(t = 3.125, 6.886), HDL、LDL水平较治疗前差异无统计学意义(t = 0.59, 0.716, P > 0.05), 两组治疗前后TG、TC水平下降幅度差异有统计学意义(P > 0.001)。以2hPBG < 10 mmol/L为血糖控制达标, 两组达标率无统计学意义(P > 0.05), 以HbA1c < 6.5%、FBG < 7 mmol/L为血糖控制达标, 两组达标率比较差异有显著性(t = 5.455, 6.239, P < 0.05)。两组患者治疗前后出现不良反应的概率比较差异无统计学意义(t = 4.278, P > 0.05)。结论: 达格列净联合二甲双胍新诊能够降低超重及肥胖2型糖尿病病人血糖纠正水平, 纠正糖脂代谢紊乱, 改善胰岛素抵抗, 提高HbA1c达标率, 同时降低患者体重、血压及尿微量白蛋白水平, 能够在心血管和肾脏方面获益, 尚未发现增加不良反应的可能性。

*通讯作者 Email: 18661802228@163.com

关键词

2型糖尿病, 超重, 肥胖, 达格列净, 二甲双胍, 临床观察

Effects of Dapagliflozin on Glucose and Lipid Metabolism and Urinary Microalbumin in Newly Diagnosed Overweight and Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Yadi Wang¹, Liyan Shen², Yang Li¹, Peng Li², Dongmei Meng^{2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 8th, 2022; accepted: Mar. 31st, 2022; published: Apr. 12th, 2022

Abstract

Objective: To study the clinical practice effect of dapagliflozin combined with metformin in the treatment of newly diagnosed overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** 60 patients with type 2 diabetes mellitus whose blood glucose control was not up to standard were randomly divided into an observation group (n = 30) and a control group (n = 30). The observation group was treated with dapagliflozin combined with metformin on the basis of endocrine nutrition guidance. The control group was treated with single-drug metformin on the basis of endocrine nutrition guidance, and the observation period was 3 months. The body weight, urine microalbumin, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), glycated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (PBG), Insulin resistance index (HOMA-IR), Islet β -Cell Function Index (HOMA- β), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and other indicators changes. **Results:** After treatment, the body weight, urine microalbumin, SBP and DBP levels of the observation group were significantly lower than those before treatment (t = 9.716, 9.134, 3.027, 2.29, P < 0.05), and the body weight of the control group was significantly lower than those before treatment (t = 6.022, P < 0.001), and there was a statistically significant difference in weight loss between the two groups before and after treatment (t = 3.708, P < 0.001). After treatment, the levels of HbA1c, FBG and 2hPBG in the observation group were significantly lower than those before treatment (t = 8.313, 9.813, 5.413, P < 0.001), and the levels of HbA1c, FBG and 2hPBG in the control group were significantly lower than those before treatment (t = 4.072, 4.406, 3.625, P < 0.001), and there was a statistically significant difference in the decrease of HbA1c and 2hPBG between the two groups before and after treatment (t = 2.263, 2.674, P < 0.05). After treatment, the levels of HOMA-IR and HOMA- β in the observation group were significantly improved compared with those before treatment (t = 3.889, -4.373, P < 0.001), and the levels of HOMA-IR in the control group were significantly improved after treatment (t = 3.889, P < 0.001), and there was a statistically significant difference in the decrease of HOMA- β between the two groups before and after treatment (t = -4.282, P < 0.001). After treatment, the levels of TG, TC and LDL in the observation group were significantly decreased (t = 8.895, 7.812, 2.193, P < 0.05), and

the level of HDL was significantly increased ($t = -2.044, P = 0.05$); the levels of TG and TC in the control group after treatment were significantly lower than those before treatment ($t = 3.125, 6.886$), while the levels of HDL and LDL were not significantly different from those before treatment ($t = 0.59, 0.716, P > 0.05$). TC levels decreased with statistical significance ($P > 0.001$). Taking $2\text{hPBG} < 10 \text{ mmol/L}$ as the standard of blood sugar control, there was no statistical significance in the rate of reaching the standard between the two groups ($P > 0.05$), and taking $\text{HbA1c} < 6.5\%$ and $\text{FBG} < 7 \text{ mmol/L}$ as blood sugar control compliance, there was a significant difference in the compliance rate between the two groups ($t = 5.455, 6.239, P < 0.05$). There was no significant difference in the probability of adverse reactions between the two groups before and after treatment ($t = 4.278, P > 0.05$). Conclusion: Dapagliflozin combined with metformin newly diagnosed can reduce the blood sugar correction level of overweight and obese patients with type 2 diabetes, correct glucose and lipid metabolism disorders, improve insulin resistance, increase the rate of HbA1c compliance, and at the same time reduce the patient's body weight, blood pressure and urine microalbumin levels. Cardiovascular and renal benefits have not been found to increase the possibility of adverse effects.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Overweight, Obesity, Dapagliflozin, Metformin, Clinical Observation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来,我国糖尿病患病率显著增加,全国18岁及以上人群糖尿病患病率为11.2% [1]。中国超重率和肥胖率呈上升趋势,18岁及以上成人超重率为30.1%,肥胖率为11.9% [2]。BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 者占比为6.3%,平均腰围从80.7 cm增加到83.2 cm [3]。超重和肥胖是2型糖尿病(T2DM)发病的重要危险因素,T2DM患者常伴有超重和肥胖,肥胖进一步增加T2DM患者的心血管疾病发生风险[4]。糖尿病是心血管疾病的独立危险因素,糖尿病患者常常合并高血压、血脂紊乱等心血管疾病的重要危险因素[5]。糖尿病患者的心血管疾病主要包括动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)和心力衰竭。超重和肥胖的糖尿病患者选择降糖药物时应当综合考虑药物对体重的影响,并尽量减少增加体重的降糖药物,部分患者可考虑应用减重药物。具有不同程度减重效果的降糖药物包括二甲双胍、 α -糖苷酶抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)、胰高糖素样肽-1受体激动剂[1]。SGLT2i单药治疗能降低HbA1c 0.5%~1.2%,在二甲双胍基础上联合治疗可降低HbA1c 0.4%~0.8%。SGLT2i还有一定的减轻体重和降压作用。SGLT2i可使体重下降0.6~3.0 kg [6]。达格列净是一种钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂,能通过抑制近端小管 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶对患者体内的葡萄糖重吸收,降低肾糖阈,从而促进尿糖的排出,降低血糖水平[7]。本文主要的研究方向是采用达格列净联合二甲双胍对新诊断超重及肥胖2型糖尿病患者治疗的临床实践效果评价。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

2019年1月至2020年1月,选择在青岛大学附属医院黄岛院区内内分泌科门诊初诊的超重及肥胖的2型糖尿病病人60例,在入组前已给予规范的饮食及运动指导,仍存在空腹血糖(FBG) $> 7.0 \text{ mmol/L}$ 或餐

后 2 h 血糖(2hPBG) > 11.1 mmol/L 或 HbA1c \geq 6.5 [8]。排除标准: ① 妊娠期或哺乳期患者; ② 伴有重大精神疾病史; ③ 合并心肝肾功能不全者; ④ 存在急慢性糖尿病并发症者; ⑤ 近 3 个月内接受过其他药物治疗; ⑥ 未控制的严重甲状腺功能亢进症病人; ⑦ 近 30 天内出现泌尿系统及生殖系统感染的病人; ⑧ 配合性较差, 不同意本次研究者; 随机分为对照组(n = 30)与观察组(n = 30)。两组病人入组前性别、年龄、体质量等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2. 治疗方法

两组病人均在常规内分泌门诊就诊, 于营养门诊给予饮食指导、每天进行中高强度运动 20 min 等基础疗法干预。对照组给予二甲双胍缓释片(青岛黄海制药有限责任公司, 国药准字 H20040154), 500 mg/次, 2 次/d, 随餐口服。

观察组在对照组基础上联用达格列净片(AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 注册证号: H20170120), 10 mg/次, 1 次/d, 早餐前口服。两组患者均以 4 周为 1 个疗程, 连续观察 3 个疗程。

2.3. 观察指标

观察两组治疗前、治疗 3 个月后体质量、尿微量白蛋白等指标; 收缩压(SBP)、舒张压(DBP)等血液压力指标; 糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)及餐后 2 h 血糖(2hPG)等血糖指标; 总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等血脂指标; 科用化学发光法检测空腹胰岛素(FINS), 并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、稳态模型 β 细胞的功能指数(HOMA- β); $HOMA-IR = (FBG \times FINS)/22.5$; $HOMA-\beta = 20 \times FINS/(FBG-3.5)$ 。取清晨清洁中段尿 5 ml 尿液, 采用离心处理 10 min, 转速为 2000 r/min, 将上清液放置在试管中, 将样本放置在零下 20℃ 的环境中待检。应用中原免疫比浊法测定尿微量白蛋白; 以葡萄糖氧化酶法检测血糖, 以免疫比浊法检测 HbA1c; 应用贝克曼库尔特 AU5800 系列全自动生化分析仪检测血脂。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{X} \pm s$)表示, 治疗前两组间比较独立样本 t 检验, 治疗前后行配对样本 t 检验, 计数资料以例数或百分比(%)表示, 组间比较行 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组治疗前后体质量、尿微量白蛋白、血液压力变化情况

治疗前, 两组患者体质量、尿微量白蛋白、SBP、DBP 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组治疗后体质量、尿微量白蛋白、SBP、DBP 水平较治疗前显著降低($t = 9.716, 9.134, 3.027, 2.29, P < 0.05$), 对照组体质量水平较治疗前显著降低($t = 6.022, P < 0.001$), 尿微量白蛋白、SBP、DBP 水平较治疗前无明显变化, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组治疗前后体质量下降幅度差异有统计学意义($t = 3.708, P < 0.001$), 尿微量白蛋白、SBP、DBP 下降幅度差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2、表 3。

3.2. 两组治疗前后血糖及胰岛功能变化情况

治疗前, 两组患者 HbA1c、FBG、2hPBG、HOMA-IR、HOMA- β 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组治疗后 HbA1c、FBG、2hPBG 水平较治疗前显著降低($t = 8.313, 9.813, 5.413, P < 0.001$); 对照组治疗后 HbA1c、FBG、2hPBG 水平较治疗前显著降低($t = 4.072, 4.406, 3.625, P < 0.001$); 两组治疗前后 HbA1c、2hPBG 下降幅度差异有统计学意义($t = 2.263, 2.674, P < 0.05$), 两组治疗前后 FBG 水平下降幅

度差异虽无统计学意义,但观察组下降幅度明显大于对照组。见表 4。

观察组治疗后 HOMA-IR、HOMA- β 水平较治疗前显著改善($t = 3.889, -4.373, P < 0.001$); 对照组治疗后 HOMA-IR 水平较治疗前显著改善($t = 3.889, P < 0.001$), HOMA- β 水平较治疗前无明显变化, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组治疗前后 HOMA- β 下降幅度差异有统计学意义($t = -4.282, P < 0.001$)。见表 5。

3.3. 两组治疗前后血脂指标变化情况

治疗前, 两组患者 TG、TC、HDL、LDL 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组治疗后 TG、TC、LDL 水平较前显著降低($t = 8.895, 7.812, 2.193, P < 0.05$), HDL 水平较治疗前显著上升($t = -2.044, P = 0.05$); 对照组治疗后 TG、TC 水平较治疗前显著降低($t = 3.125, 6.886$), HDL、LDL 水平较治疗前差异无统计学意义($t = 0.59, 0.716, P > 0.05$); 两组治疗前后 TG、TC 水平下降幅度差异有统计学意义($P > 0.001$)。见表 6、表 7。

3.4. 两组患者治疗后达标率比较

以 $2\text{hPBG} < 10 \text{ mmol/L}$ 为血糖控制达标, 两组达标率无统计学意义($P > 0.05$), 以 $\text{HbA1c} < 6.5\%$ 、 $\text{FBG} < 7 \text{ mmol/L}$ 为血糖控制达标, 两组达标率比较差异有显著性($t = 5.455, 6.239, P < 0.05$)。两组患者治疗前后出现不良反应的概率比较差异无统计学意义($t = 4.278, P > 0.05$)。见表 8。

3.5. 不良反应

观察组和对照组出现不良反应的概率比较, 差异无统计学意义($t = 4.278, P > 0.05$); 观察组和对照组出现腹胀症状的患者均处于轻中度状态, 临时调整二甲双胍剂量后出现了明显好转。见表 9。

Table 1. Comparison of general conditions between the two groups before treatment

表 1. 两组治疗前一般情况比较

组别	n	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{X} \pm S$)	体质量 (kg)
		男	女		
观察组	30	20	10	36.67 ± 6.57	77.15 ± 13.46
对照组	30	19	11	35.00 ± 8.15	73.37 ± 6.32
χ^2/t 值		0.073		0.872	1.391
P 值		0.787		0.387	0.17

Table 2. Comparison of body weight and urinary microalbumin levels between the two groups before and after treatment

表 2. 两组治疗前后体质量、尿微量白蛋白水平比较

组别	n	体质量(kg)				尿微量白蛋白($\mu\text{mol/l}$)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	30	77.15 ± 13.46	73.04 ± 12.41	9.716	<0.001	37.76 ± 4.78	36.85 ± 4.52	9.134	<0.001
对照组	30	73.37 ± 6.32	71.29 ± 6.96	6.022	<0.001	35.43 ± 4.63	35.30 ± 4.52	0.105	0.917
t 值		1.391	3.708*			1.924	0.659*		
P 值		0.17	<0.001*			0.059	0.512*		

注: *两组治疗前后差值比较, 表 2 至表 9。

Table 3. Comparison of blood pressure before and after treatment in the two groups
表 3. 两组治疗前后血液压力比较

组别	n	收缩压(mmHg)				舒张压(mmHg)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	30	138.43 ± 12.64	132.77 ± 11.57	3.027	0.005	84.87 ± 10.53	80.70 ± 10.31	2.29	0.029
对照组	30	138.23 ± 14.52	135.63 ± 10.95	1.162	0.255	83.13 ± 10	81.97 ± 9.43	0.658	0.516
t 值		0.057	1.051*			0.654	1.181*		
P 值		0.955	0.298*			0.516	0.242*		

Table 4. Changes of blood glucose indexes in the two groups before and after treatment
表 4. 两组治疗前后血糖指标变化情况

组别	n	HbA1c (%)				FPG (mmol/L)				2hPBG (mmol/L)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	30	9.33 ± 1.34	7.11 ± 1.33	8.313	<0.001	10.22 ± 2.83	8.72 ± 2.51	9.813	<0.001	11.84 ± 3.46	9.61 ± 3.45	5.413	<0.001
对照组	30	9.32 ± 1.7	8.04 ± 1.55	4.072	<0.001	10.61 ± 2.48	9.45 ± 2.25	4.406	<0.001	11.64 ± 3.46	10.71 ± 3.32	3.625	<0.001
t 值		1.239	2.263*			0.545	1.148*			0.223	3.625*		
P 值		0.22	0.027*			0.588	0.256*			0.824	0.001*		

Table 5. Changes of pancreatic islet function before and after treatment in the two groups
表 5. 两组治疗前后胰岛功能变化情况

组别	n	HOMB-IR				HOMB-β			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	30	4.26 ± 0.64	4.14 ± 0.50	3.889	0.001	90.74 ± 8.44	92.61 ± 7.76	-4.373	<0.001
对照组	30	4.29 ± 0.61	4.14 ± 0.56	1.056	0.3	88.39 ± 4.32	87.93 ± 5.54	1.372	0.181
t 值		0.176	0.131*			1.368	-4.282*		
P 值		0.861	0.896*			0.177	<0.001*		

Table 6. Changes of blood lipid indexes in the two groups before and after treatment
表 6. 两组治疗前后血脂指标变化情况

组别	n	TG (mmol/l)				TC (mmol/l)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	30	2.11 ± 0.58	1.46 ± 0.44	8.895	<0.001	4.95 ± 1.25	3.76 ± 1.01	7.812	<0.001
对照组	30	2.25 ± 0.57	2.04 ± 0.47	3.125	0.004	4.95 ± 1.39	4.47 ± 1.26	6.886	<0.001
t 值		0.945	4.326*			0.02	4.234*		
P 值		0.349	<0.001*			0.984	<0.001*		

Table 7. Changes of blood lipid indexes in the two groups before and after treatment
表 7. 两组治疗前后血脂指标变化情况

组别	n	HDL-C (mmol/l)				LDL-C (mmol/l)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	30	1.54 ± 0.28	1.63 ± 0.27	-2.004	0.05	3.34 ± 1.14	3.21 ± 1.09	2.193	0.036
对照组	30	1.46 ± 0.32	1.42 ± 0.31	0.59	0.56	3.14 ± 0.82	3.00 ± 0.81	0.716	0.48
t 值		0.972	1.559*			0.767	0.06*		
P 值		0.335	0.125*			0.446	0.953*		

Table 8. Comparison of the standard rate of blood glucose indicators between the two groups after treatment
表 8. 两组治疗后血糖指标达标率比较

组别	HbA1c (HbA1c < 6.5%)		FBG < 7 mmol/L		2hPBG < 10 mmol/L	
	达标	不达标	达标	不达标	达标	不达标
观察组	18 (60%)	12 (40%)	14 (46.7%)	16 (53.3%)	15 (50%)	15 (50%)
对照组	9 (30%)	21 (70%)	5 (16.7%)	25 (83.3%)	12 (40%)	18 (60%)
χ^2 值	5.455		6.239		0.606	
P 值	0.02		0.012		0.436	

Table 9. Comparison of adverse reactions after treatment between the two groups
表 9. 两组治疗后不良反应比较

组别	n	低血糖	腹胀	泌尿系统感染	总计
观察组	30	0 (0)	1 (3.33)	2 (6.67)	3
对照组	30	2 (6.67)	2 (6.67)	0 (0)	4
χ^2 值					4.278
P 值					0.118

4. 讨论

我国 2 型糖尿病发病率逐年上升,且趋于年轻化态势[9]。2 型糖尿病患者机体多存在糖脂代谢紊乱,增加血管壁沉积物,降低血管弹性,致使心血管、肾脏、视网膜等多器官病变,影响患者健康状况及生活质量[10] [11]。肥胖是一种能源内稳态失衡的结果,异常肥大的脂肪细胞可分泌多种脂肪因子,可进一步干扰糖脂代谢,促进炎症细胞因子的分泌和表达,降低胰岛素敏感性,从而导致胰岛素抵抗,还会增加高血压、高血脂等患病风险[10]。遗传因素及饮食习惯等因素可导致肥胖和胰岛素抵抗,这是 T2DM 形成级联事件的关键机制[12]。低血糖是糖尿病患者治疗中广泛存在的不良反应,反复发生低血糖会降低患者治疗依从性,增加体重,甚至引发心脑血管意外,故合理的降糖药应当具备控制血糖,降低低血糖的发生风险,减少心血管不良事件发生,促进患者体重管理[13] [14]。

二甲双胍作为临床常用的降糖药物,可抑制糖异生,降低肝脏对葡萄糖的输出,促进外周组织对葡萄糖的摄取和利用,改善肌肉合成糖原的过程,降低游离脂肪酸水平,增加胰岛素敏感性,从而促使胰

胰岛素发挥降糖作用[15]。蛋白尿既是肾损伤的结果,又是加重肾损伤的主要因素。糖尿病患者尿液中的蛋白会蓄积在肾小球系膜中,使得系膜细胞出现损伤,并增加其基质合成,使得肾小球出现硬化。同时,大量的蛋白质从肾小球滤过,会增加肾小球的重吸收,从而引起肾小管细胞缺氧、损伤[16]。因此,在糖尿病肾病的防治中,减少蛋白尿能起到关键作用。达格列净作为新型降糖药,可选择性作用于肾脏近曲小管 S1 段,抑制 SGLT-2 对葡萄糖的重吸收,促进葡萄糖经尿液排泄,达到降低血糖的目的[17][18][19]。达格列净还可减轻能量过剩所致的代谢压力,形成能量负平衡状态,增加脂肪酸氧化,从而降低血压、调节血脂、降低体重、改善胰岛素抵抗[20][21]。姜立娟[22]等研究发现,达格列净可增强超重及肥胖 2 型糖尿病脂质代谢水平,减少内脏脂肪含量。在本文的研究中,尿微量白蛋白在达格列净组的下降幅度明显高于单药二甲双胍组,HDL-C、LDL-C 的治疗前后变化幅度没有明显意义,可能与单中心、小样本研究有关,期待多中心、大样本的研究加以验证和补充。通过 FINS 和 FBG 计算出的 HOMA- β 、HOMA-IR 在达格列净组的改善效果明显高于单药二甲双胍组。Kelly M S J [23]等研究也显示,因为该药物的降糖机制与胰岛功能无关,故其不受胰岛素作用的影响,可能存在保护胰岛 β 细胞功能的作用。两组研究对象出现胃肠道不良反应者均处于轻中度状态,临时调整二甲双胍剂量后出现了明显好转,安全性较好。

综上所述,达格列净联合二甲双胍治疗超重及肥胖 2 型糖尿病,可有效控糖,减轻身体质量,改善腹型肥胖;降低患者血压,降低血脂,纠正糖脂代谢紊乱;改善胰岛素抵抗,保护胰岛 β 细胞功能;减少尿微量白蛋白排泄,同时能够在心血管和肾脏方面获得潜在的效益,安全性好。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] 李锡坡. 成人超重、肥胖的流行特征及其影响因素的决策树分析[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- [3] 中国超重/肥胖医学营养治疗指南(2021) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(11): 1-55.
- [4] 连明珠. 达格列净联合双歧杆菌四联活菌片治疗超重及肥胖 2 型糖尿病的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [5] 王斌. 糖脂代谢紊乱的环境危险因素及心血管风险研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2020.
- [6] 刘飞燕. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂防治糖尿病肾病的临床研究进展[J]. 中国当代医药, 2021, 28(19): 39-42.
- [7] 宁红, 饶友义, 谢佳峻, 蔺飞, 高秀容, 黄毅岚, 余彬. SGLT-2 抑制剂与其他降糖药物对比治疗 2 型糖尿病有效性与安全性的网状 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(24): 2529-2536.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482-548.
- [9] 伍豪, 孙芳, 祝之明. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂改善代谢综合征机制的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(1): 107-111.
- [10] 徐静. 恩格列净与卡格列净治疗 2 型糖尿病的临床疗效比较[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(2): 228-229.
- [11] 史晓荻, 魏志杰. SGLT-2 抑制剂联合常规降糖治疗对 2 型糖尿病患者血管内皮功能的影响[J]. 安徽医学, 2020, 41(1): 42-46.
- [12] Min, L., He, Q., Chen, Y., et al. (2015) Xuezhikang Capsule for Type 2 Diabetes with Hyperlipemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trails. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, Article ID: 468520. <https://doi.org/10.1155/2015/468520>
- [13] Berkovi, M.C., Juki, L.V., Uri, I.B., et al. (2020) Post-Transplant Diabetes Mellitus and Preexisting Liver Disease—A Bidirectional Relationship Affecting Treatment and Management. *World Journal of Gastroenterology*, 26, 2682-2888. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i21.2740>
- [14] 费宁. 卡格列净联合二甲双胍对肥胖 2 型糖尿病患者血糖及血脂水平的影响[J]. 中国民康医学, 2020, 32(11): 112-114.
- [15] 胡丹丹, 应小芳. 达格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效观察[J]. 现代实用医学, 2021, 33(10): 1383-1384.

-
- [16] 郝正阳, 张彦周. 达格列净对慢性射血分数降低心力衰竭合并 2 型糖尿病患者心功能的影响[J]. 河南医学研究, 2021, 30(32): 5990-5994.
- [17] Li, Y., Liu, B., Li, Y., *et al.* (2019) Epicardial Fat Tissue in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovascular Diabetology*, **18**, 3. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0807-3>
- [18] Al-Bazz, D.Y. and Wilding, J.P. (2020) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *Future Cardiology*, **16**, 77-88. <https://doi.org/10.2217/fca-2019-0065>
- [19] 赵惟超, 项荣武, 杜闪闪, 等. 达格列净治疗 2 型糖尿病有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(10): 12.
- [20] 田苗苗. 单纯使用二甲双胍血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者联合利拉鲁肽及甘精胰岛素治疗的临床疗效与安全性分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(30): 122-124.
- [21] Eriksson, J.W., Lundkvist, P., Jansson, P.A., *et al.* (2018) Effects of Dapagliflozin and n-3 Carboxylic Acids on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in People with Type 2 Diabetes: A Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Study. *Diabetologia*, **61**, 1923-1934. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4675-2>
- [22] 姜立娟, 刘福强, 蒋子允, 李文娟, 林鹏, 王川, 侯新国, 陈丽. 达格列净改善超重及肥胖 2 型糖尿病患者脂代谢及内脏脂肪含量[J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57(6): 87-93.
- [23] Kelly, M.S., Lewis, J., Huntsberry, A.M., *et al.* (2018) Efficacy and Renal Outcomes of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Postgraduate Medicine*, **131**, 31-42. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1549459>